

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Folinato de cálcio Teva 10 mg/ml Solução Injectável

Folinato de cálcio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção

4. indesejáveis indesejáveis

Neste folheto:

1. O que é Folinato de Cálcio Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Folinato de Cálcio Teva
3. Como utilizar Folinato de Cálcio Teva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Folinato de Cálcio Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Folinato de Cálcio Teva e para que é utilizado

O Folinato de cálcio Teva é um medicamento pertencente ao grupo dos medicamentos usados no tratamento de intoxicações.

O folinato de cálcio é frequentemente usado para diminuir a toxicidade e contrabalançar a acção dos antagonistas do folato.

O folinato de cálcio está indicado:

na redução da toxicidade e neutralização dos efeitos dos antagonistas do ácido fólico, tal como o metotrexato na terapêutica citotóxica e na sobredosagem em adultos e crianças. Na terapêutica citotóxica este procedimento é conhecido como "Resgate do folinato de cálcio";

em combinação com o 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Folinato de Cálcio Teva

Não utilize Folinato de Cálcio Teva

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao folinato de cálcio ou a qualquer outro componente de Folinato de cálcio Teva.

- se sofre de anemia perniciosa ou outras formas de anemia devidas a deficiência de vitamina B12

- Durante a gravidez e aleitamento (em combinação com 5-Fluorouracilo).

Tome especial cuidado com Folinato de Cálcio Teva

O folinato de cálcio só pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa e não pode ser administrado por via intratecal. Foram notificadas mortes quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, após a sobredosagem com o metotrexato por via intratecal.

Geral

O folinato de cálcio só deve ser usado com o metotrexato ou 5-FU, sob a supervisão directa de um médico com experiência no uso de agentes quimioterapêuticos do cancro.

O tratamento com folinato de cálcio pode mascarar uma anemia perniciosa ou outras anemias resultantes da deficiência de vitamina B12.

Muitos medicamentos citotóxicos – inibidores directos ou indirectos da síntese do DNA – provocam macrocitose (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esta macrocitose não deve ser tratada com ácido folínico.

Nos doentes epilépticos tratados com fenofarbital, fenitoína, primidona e succinamidas, há um risco de aumento da frequência das convulsões devido à diminuição da concentração plasmática dos medicamentos anti-epilépticos. Recomenda-se a monitorização clínica e possível monitorização das concentrações plasmáticas dos anti-epilépticos e, se necessário, uma adaptação de dose do medicamento anti-epiléptico durante a administração de folinato de cálcio ou após a sua interrupção (ver também a secção “Ao utilizar Folinato de Cálcio Teva com outros medicamentos”).

Folinato de cálcio/5-fluorouracilo

O folinato de cálcio pode aumentar o risco de toxicidade de 5-fluorouracilo, particularmente nos idosos ou doentes debilitados. As manifestações mais frequentes são leucopénia, mucosite, estomatite e/ou diarreia, que podem ser dose limitante. Quando o folinato de cálcio e o 5-fluorouracilo são usados em conjunto, a dose de 5-fluorouracilo em caso de toxicidade tem que ser mais reduzida do que quando o 5-fluorouracilo é utilizado sozinho.

O tratamento combinado com 5-fluorouracilo e folinato de cálcio não deve ser iniciado nem mantido em doentes com sintomas de toxicidade gastrointestinal, independentemente da sua gravidade, até que todos os sintomas tenham desaparecido, por completo.

Como a diarreia pode ser um sinal de toxicidade gastrointestinal, os doentes que apresentem diarreia devem ser cuidadosamente monitorizados até que os sintomas tenham desaparecido por completo, pois pode ocorrer uma rápida deterioração clínica, que pode conduzir à morte. Se ocorrer diarreia e/ou estomatite, é aconselhável reduzir a

dose de 5-FU até que os sintomas desapareçam por completo. Os idosos e os doentes em mau estado geral devido à sua doença estão parcialmente predispostos a estas toxicidades. Assim sendo, devem tomar-se cuidados especiais no tratamento destes doentes.

Nos doentes idosos e em doentes que tenham sido submetidos a radioterapia preliminar, recomenda-se começar com uma dosagem reduzida de 5-FU.

O folinato de cálcio não deve ser misturado com o 5-FU na mesma injeção ou perfusão intravenosa.

Os níveis de cálcio devem ser monitorizados em doentes a receber terapêutica combinada de 5-fluorouracilo/folinato de cálcio e deve ser administrado um suplemento de cálcio, se os níveis de cálcio estiverem baixos.

Folinato de cálcio/metotrexato

Para detalhes específicos na redução da toxicidade de metotrexato, consultar o RCM deste medicamento.

O folinato de cálcio não tem efeito sobre as toxicidades não-hematológicas de metotrexato tais como a nefrotoxicidade resultante da precipitação renal do metotrexato e/ou dos seus metabolitos. Os doentes que têm atraso na eliminação precoce de metotrexato estão predispostos a desenvolverem insuficiência renal reversível e todas as toxicidades associadas ao metotrexato (consultar o RCM de metotrexato). A presença de insuficiência renal preexistente ou de insuficiência renal induzida pelo metotrexato está potencialmente associada a atrasos na excreção de metotrexato e pode aumentar as necessidades de doses mais elevadas de folinato de cálcio ou do seu uso mais prolongado.

Doses excessivas de folinato de cálcio devem ser evitadas porque elas podem diminuir a actividade anti-tumoral de metotrexato, especialmente nos tumores do SNC onde se acumula folinato de cálcio após repetidos cursos de administração.

A resistência ao tratamento com metotrexato devido a um menor transporte de membrana implica também uma resistência ao tratamento de substituição de ácido folínico uma vez que ambos os medicamentos partilham o mesmo sistema de transporte.

Uma sobredosagem accidental com um antagonista de folatos, tal como o metotrexato, deve ser tratado como uma emergência médica. Como o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o resgate de folinato de cálcio aumenta, a eficácia do folinato de cálcio em neutralizar a toxicidade diminui.

Quando se observam anomalias de laboratório ou toxicidades clínicas, deve sempre considerar-se a possibilidade de o doente estar a utilizar outros medicamentos que

interajam com o metotrexato (por exemplo, medicamentos que podem interferir com a eliminação do metotrexato ou com a sua ligação à albumina no soro).

Ao utilizar Folinato de Cálcio Teva com outros medicamentos Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Quando o folinato de cálcio é dado em conjunto com um antagonista do ácido fólico (por exemplo: cotrimoxazole, pirimetamina) a eficácia do antagonista de ácido fólico pode ser reduzida ou completamente neutralizada.

O folinato de cálcio pode diminuir o efeito das substâncias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína e succinimidas, e pode aumentar a frequência de convulsões (observa-se um decréscimo dos níveis plasmáticos do indutor enzimático do medicamento anti-convulsivante porque o metabolismo hepático está aumentado em virtude dos folatos serem um dos co-factores).

Demonstrou-se que a administração concomitante de folinato de cálcio com 5-FU aumenta a eficácia e a toxicidade de 5-FU.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Gravidez

Não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Não foram realizados estudos formais com folinato de cálcio para avaliar a toxicidade reprodutiva em animais. Não existem indicações de que o ácido fólico induza efeitos prejudiciais quando administrado durante a gravidez. Durante a gravidez, o metotrexato só deve ser administrado em indicações muito restritas, sendo que os benefícios do medicamento para a mãe devem ser considerados face aos possíveis prejuízos para o feto. Quando se efectua um tratamento com metotrexato ou outro antagonista dos folatos apesar da gravidez ou aleitamento, não existem limitações no uso de folinato de cálcio para diminuir a toxicidade ou neutralizar os efeitos.

O uso de 5-FU está em geral contra-indicado durante a gravidez e aleitamento; isto aplica-se também ao uso concomitante de folinato de cálcio com o 5-fluorouracilo.

Consultar também o resumo das características dos medicamentos contendo metotrexato, outros antagonistas dos folatos e 5-fluorouracilo.

Aleitamento

Não se sabe se o medicamento é excretado no leite humano. O folinato de cálcio pode ser usado durante o aleitamento se for considerado necessário, de acordo com as indicações terapêuticas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem evidências de que o folinato de cálcio tenha efeitos sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Folinato de cálcio Teva contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de solução injectável, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Folinato de Cálcio Teva

Utilizar Folinato de cálcio Teva sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Apenas para administração intravenosa e intramuscular.

Em caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo em cálcio da solução.

Para perfusão intravenosa, o folinato de cálcio pode ser diluído, antes de ser utilizado, com a solução de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose a 5%, solução de glicose a 10%, solução de Lactato de Ringer, ou com uma mistura de solução de cloreto de sódio a 0,9% e solução de glicose a 10%. (ver secção "Como conservar Folinato de Cálcio Teva").

Resgate de folinato de cálcio na terapêutica com metotrexato

Dado que a dosagem de resgate do folinato de cálcio depende da posologia e modo de administração de doses elevadas ou intermédias de metotrexato, o protocolo de administração do metotrexato irá definir o esquema posológico de resgate com o folinato de cálcio. Deste modo, aconselha-se consultar o protocolo aplicado de doses intermédias ou elevadas de metotrexato para a posologia e modo de administração do folinato de cálcio.

As seguintes normas orientadoras podem servir de exemplo de regimes utilizados em adultos, idosos e crianças:

O resgate de folinato de cálcio tem que ser feito por administração parentérica em doentes com síndrome de má absorção ou outras perturbações gastrointestinais onde a absorção entérica não está assegurada. Doses acima de 25-50 mg devem ser administradas por via parentérica devido à saturação da absorção entérica de folinato de cálcio.

A reposição de folinato de cálcio é necessária quando a administração de metotrexato é feita em doses que excedem 500 mg/m² de superfície corporal e deve ser considerada nas doses de 100 mg – 500 mg/m² de superfície corporal.

A dose e duração do tratamento com folinato de cálcio depende principalmente do tipo de tratamento e da dose de metotrexato usado, da ocorrência de sintomas de toxicidade e da capacidade individual de excreção de metotrexato usado. Como norma, a primeira dose de folinato de cálcio é de 15 mg (6-12 mg/m²) a ser dada 12-24 horas (24 horas o mais tardar) após o início da perfusão com metotrexato. A mesma dose é dada de 6 em 6 horas ao longo de um período de 72 horas. Após várias administrações por via parentérica, o tratamento pode ser mudado para a forma oral.

Além da administração de folinato de cálcio, é parte integrante do tratamento assegurar as medidas de modo a garantir a excreção imediata de metotrexato (manutenção de um débito urinário elevado e alcalinização da urina). A função renal deve ser monitorizada através do doseamento diário da creatinina sérica.

Quarenta e oito horas após o início da perfusão com metotrexato, o nível residual deve ser medido. Se este valor for > a 0,5 µmol/l, a dose de folinato de cálcio deve ser adaptada, de acordo com a seguinte tabela:

| Nível sérico residual de metotrexato 48 horas após o início da administração de metotrexato: | Dose adicional de folinato de cálcio a ser administrada de 6 em 6 horas durante 48 horas ou até os níveis de metotrexato serem inferiores a 0,05 µmol/l: |
|--|--|
| ≥ 0,5 µmol/l | 15 mg/m ² |
| ≥ 1,0 µmol/l | 100 mg/m ² |
| ≥ 2,0 µmol/l | 200 mg/m ² |

Em combinação com 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica:

São usados diferentes regimes e diferentes posologias, sem que alguma das posologias tenha provado ser a posologia óptima.

Os seguintes regimes têm sido usados em adultos e idosos no tratamento do cancro colorectal avançado ou metastizado e são apresentados como exemplos. Não existem dados relativos ao uso de combinações em crianças.

Regime bi-mensal: Folinato de cálcio 200 mg/m² por perfusão intravenosa durante duas horas, seguido de bólus de 400 mg/m² de 5-FU e perfusão de 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante dois dias consecutivos, em cada duas semanas nos dias 1 e 2.

Regime semanal: Folinato de cálcio 20 mg/m² injeção em bólus intravenoso ou 200 a 500 mg/m² perfusão intravenosa durante um período de 2 horas mais 500 mg/m² de 5-FU em bólus intravenoso no meio ou no fim da perfusão com folinato de cálcio.

Regime mensal: Folinato de cálcio 20 mg/m² em bólus intravenoso ou 200 a 500 mg/m² por perfusão intravenosa durante um período de 2 horas imediatamente seguido por 425 ou 370 mg/m² de 5-FU administrado em bólus endovenoso durante cinco dias consecutivos.

Para a terapêutica combinada com 5-FU, a modificação da dose de 5-FU e do intervalo livre de tratamento pode ser necessária dependendo do estado do doente, da resposta clínica e da toxicidade limitante de dose, conforme é referido na informação do 5-FU. A redução de dose de folinato de cálcio não é necessária.

O número de ciclos terapêuticos varia consoante indicação médica.

Antídoto para os antagonistas do ácido fólico: trimetrexato, trimetropim e pirimetamina:

Toxicidade do trimetrexato:

Prevenção: o folinato de cálcio deve ser administrado todos os dias durante o tratamento com o trimetrexato e durante 72 horas após a última dose de trimetrexato. O folinato de cálcio pode ser administrado por via intravenosa, a uma dose de 20 mg/m² durante 5-10 minutos de 6 em 6 horas, para uma dose total diária de 80 mg/m², ou por via oral, com 4 doses de 20 mg/m² administradas a intervalos de tempo iguais. As doses diárias de folinato de cálcio devem ser ajustadas em função da toxicidade hematológica do trimetrexato.

Sobredosagem (que pode ocorrer com doses de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sem administração concomitante de folinato de cálcio): depois de parar com o trimetrexato, administrar folinato de cálcio 40 mg/m² IV de 6 em 6 horas, durante 3 dias.

Toxicidade do trimetropim:

Depois de parar com o trimetropim, administrar 3-10 mg/dia de folinato de cálcio até ao restabelecimento de uma contagem sanguínea normal.

Toxicidade da Pirimetamina:

Em caso de doses elevadas de pirimetamina ou tratamento prolongado com doses baixas, deve-se administrar simultaneamente 5-50 mg/dia de folinato de cálcio, com base nos resultados da contagem sanguínea periférica.

Precauções de manuseamento e destruição:

Antes da administração, o folinato de cálcio deve ser visualmente inspeccionado. A solução injectável ou para perfusão deve ser transparente e de cor amarelada. Se tiver um aspecto turvo ou se observarem partículas, a solução deve ser rejeitada. A solução injectável de folinato de cálcio ou para perfusão é destinada a uma utilização única. Quaisquer quantidades não utilizadas devem ser eliminadas de acordo com as normas locais.

Se utilizar mais Folinato de Cálcio Teva do que deveria

Não foram notificadas sequelas em doentes que receberam doses de folinato de cálcio significativamente mais elevadas do que a dosagem recomendada. No entanto, quantidades excessivas de folinato de cálcio podem tornar nulo o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico.

Em caso de sobredosagem com a associação de 5-fluorouracilo e folinato de cálcio, devem seguir-se as instruções relativas à sobredosagem com 5-FU.

Caso se tenha esquecido de utilizar Folinato de Cálcio Teva

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Folinato de Cálcio Teva

Não deve parar de utilizar este medicamento excepto se por indicação médica.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Folinato de cálcio Teva pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

As frequências dos efeitos indesejáveis são estabelecidas de acordo com o seguinte:

| | |
|------------------|--------------------------------|
| Muito frequentes | ($\geq 1/10$) |
| Frequentes | ($\geq 1/100, < 1/10$) |
| Pouco frequentes | ($\geq 1/1,000, < 1/100$) |
| Raros | ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) |
| Muito raros | (< $1/10,000$) |

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: reacções alérgicas, incluindo reacções anafiláticas / anafilactóides e urticária.

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros: insónia, agitação e depressão após doses elevadas.

Doenças do sistema nervoso

Raros: aumento na frequência dos ataques nos epilépticos (ver secção “Ao utilizar Folinato de Cálcio Teva com outros medicamentos”).

Doenças gastrointestinais

Raros: perturbações gastrointestinais após doses elevadas.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: febre (foi observada após a administração de ácido folínico como solução injectável)

Terapêutica combinada com 5-fluorouracilo

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime utilizado de 5-fluorouracilo devido ao aumento de toxicidade induzida pelo 5-fluorouracilo.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Desconhecido: Hiperamoníemia

Doenças do sangue e do sistema linfático
Muito frequentes: falência da medula óssea, incluindo casos fatais

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: mucosite, incluindo estomatite e queilite. Fatalidades ocorreram como resultado da mucosite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentemente: eritrodismestesia palmo-plantar

Regime mensal:
Doenças gastrointestinais
Muito frequentes: vômitos e náuseas.
Sem aumento de outras toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo (por exemplo: neurotoxicidade).

Regime semanal:
Doenças gastrointestinais
Muito frequentes: diarreia com elevados graus de toxicidade, e desidratação que resultam em internamento hospitalar para tratamento e mesmo morte.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Folinato de Cálcio Teva

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização da solução preparada para perfusão foi demonstrada durante 24 horas a 25°C quando diluída em 9 mg/ml (0,9%) de solução de cloreto de sódio para perfusão, 50 mg/ml (5%) de solução de glucose para perfusão, 100 mg/ml (10%) de solução de glucose para perfusão, solução de Lactato de Ringer para perfusão ou numa mistura de 9 mg/ml (0,9%) de solução de cloreto de sódio para perfusão e 100 mg/ml (10%) de solução de glucose para perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser administrado de imediato. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação anteriores à sua utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas de 2 a 8°C, excepto se a diluição teve lugar num local com condições de assepsia controladas e validadas.

Não utilize Folinato de cálcio Teva após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP.O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de FOLINATO DE CÁLCIO TEVA

A substância activa é folinato de cálcio.

Os outros componentes são cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Folinato de cálcio Teva e conteúdo da embalagem

Folinato de cálcio Teva é uma solução amarelada, límpida e livre de partículas.

Este medicamento apresenta-se em caixas de 5 ampolas de 10 ml ou em embalagens de 1 frasco de vidro tipo I, de 5 ml, 20 ml, 30 ml e 50 ml, respectivamente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Lagoas Park, Edifício 5A, Piso 2

2740-245 Porto Salvo

APROVADO EM
28-01-2022
INFARMED

Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

Pharmachemie BV
Swensweg 5, Haarlem 2031 GA Haarlem
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em